

27. 9. 2004

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 18 NOV 2004  
WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2003年 8月29日

出願番号  
Application Number: 特願2003-307713  
[ST. 10/C]: [JP2003-307713]

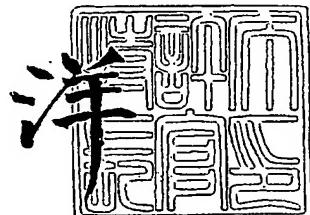
出願人  
Applicant(s): アンジェスMG株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年11月 4日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 P2003-02  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 48/00  
【発明者】  
  【住所又は居所】 大阪府吹田市藤白台 1-1-14-402  
  【氏名】 桜座 康夫  
【発明者】  
  【住所又は居所】 大阪府大阪市淀川区宮原 2-11-22-502  
  【氏名】 森下 竜一  
【特許出願人】  
  【識別番号】 500409323  
  【氏名又は名称】 アンジェス エムジー株式会社  
  【代表者】 山田 英  
【手数料の表示】  
  【予納台帳番号】 184182  
  【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
  【物件名】 特許請求の範囲 1  
  【物件名】 明細書 1  
  【物件名】 図面 1  
  【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項1】

針無注射器を用いポリヌクレオチドを皮下導入することを特徴とする皮膚疾患の治療方法。

【請求項2】

針無注射器を用い、皮膚疾患周囲にポリヌクレオチドを噴射／皮下導入することを特徴とする皮膚疾患の治療方法。

【請求項3】

ポリヌクレオチドが、DNA、オリゴヌクレオチド、RNA、siRNA、アンチセンスから選ばれた一種である、請求項1または2記載の治療方法。

【請求項4】

1回あたり $10\mu g$ ～ $10mg$ のポリヌクレオチドを、皮膚疾患周囲の複数箇所に分割して噴射／皮下導入することを特徴とする、請求項1ないし3記載の治療方法。

【請求項5】

針無注射器が、ガス圧または弾性部材の弾力によりピストンを移動させ薬液を噴射することを特徴とする、請求項1ないし4記載の治療方法。

【請求項6】

ガスがヘリウム、窒素または空気であり、弾性部材がバネである、請求項5記載の治療方法。

【請求項7】

ポリヌクレオチドが、肝実質細胞増殖因子(HGF)遺伝子および／またはプロスタサイクリン合成酵素(PGIS)遺伝子である、請求項1ないし6記載の治療方法。

【請求項8】

オリゴヌクレオチドが、配列表の配列番号1または2の配列を含むNF- $\kappa$ Bデコイオリゴヌクレオチドである、請求項1ないし7記載の治療方法。

【請求項9】

皮膚疾患が創傷、皮膚潰瘍または乾癬である、請求項1ないし8記載の治療方法。

【請求項10】

創傷が、術後創傷またはけが・事故に基づく創傷である、請求項1ないし9記載の治療方法。

【請求項11】

皮膚潰瘍が難治性皮膚潰瘍である、請求項1ないし10記載の治療方法。

【請求項12】

難治性皮膚潰瘍が糖尿病性潰瘍、褥瘡(圧迫性潰瘍)、静脈不全に伴う潰瘍または動脈不全に伴う潰瘍である、請求項1ないし11記載の治療方法。

【請求項13】

針無注射器を用い、疾患周囲に肝実質細胞増殖因子(HGF)遺伝子および／またはプロスタサイクリン合成酵素(PGIS)遺伝子を噴射／皮下導入することを特徴とする創傷、皮膚潰瘍の治療方法。

【請求項14】

針無注射器を用い、疾患周囲に肝実質細胞増殖因子(HGF)遺伝子およびプロスタサイクリン合成酵素(PGIS)遺伝子を噴射／皮下導入することを特徴とする、請求項13記載の治療方法。

【請求項15】

針無注射器を用い、疾患周囲にNF- $\kappa$ Bデコイオリゴヌクレオチドを噴射／皮下導入することを特徴とする乾癬の治療方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】針無注射器を用いた皮膚疾患の遺伝子治療

【技術分野】

【0001】

本発明は、針無注射器を用いポリヌクレオチドを皮下導入することを特徴とする、皮膚疾患の治疗方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

皮膚疾患は、例えば創傷、皮膚潰瘍、アトピー性皮膚炎、褥創、熱傷、凍瘡、光線過敏症、乾癬、掌蹠膿胞症、湿疹、強皮症など多岐に亘るが、難治性のものが多い。

【0003】

これらの中でも慢性(難治性)創傷は、具体的には「解剖学的・機能的統合をめざして正しい順序と時期で治癒しない創傷や解剖学的・機能的修復プロセスを経ない創傷」と定義され、いかなる積極的で適当な治療に対しても、その形状、外観における反応がみられず、2-4週間後にも治癒の傾向がみられない創傷をいい、難治性皮膚疾患の一つである。

【0004】

また皮膚潰瘍は、持続的な圧迫／摩擦・ずれや末梢循環障害(血管閉塞性病変など)により血流やリンパ流がうっ滞して組織が虚血状態に陥り、それが持続することによって細胞が壊死することによって起こる、難治性皮膚疾患の一つである。

【0005】

乾癬には臨床上いくつかの病型があるが、通常は尋常性乾癬が一般的であり、1.表皮の肥厚・角化、2.表皮／真皮への炎症細胞浸潤を伴う、難治性の慢性炎症性角化疾患の一つである。

【0006】

これらの皮膚疾患に対し、従来は副腎皮質ホルモン、免疫抑制剤、ビタミンA酸、活性型ビタミンD3、抗ウイルス剤、インターフェロン、プロスタグランдинなどの薬剤が治療に用いられてきたが、有効性、安全性、再発予防などの観点から満足できる薬剤はなかった。

【0007】

【特許文献1】US2002/064876号公報

【特許文献2】特表2003-502350号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明において解決しようとする問題点は、皮膚疾患、特に難治性皮膚疾患に対し、臨床上有用性の高い治療方法がなかったことである。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、具体的には下記の皮膚疾患の治疗方法である。

- (1) 針無注射器を用いポリヌクレオチドを皮下導入することを特徴とする皮膚疾患の治疗方法。
- (2) 針無注射器を用い、皮膚疾患周囲にポリヌクレオチドを噴射／皮下導入することを特徴とする皮膚疾患の治疗方法。
- (3) ポリヌクレオチドが、DNA、オリゴヌクレオチド、RNA、siRNA、アンチセンスから選ばれた一種である、(1)～(2)記載の治疗方法。
- (4) 1回あたり $10\mu g$ ～ $10mg$ のポリヌクレオチドを、皮膚疾患周囲の複数箇所に分割して噴射／皮下導入することを特徴とする、(1)～(3)記載の治疗方法。
- (5) 針無注射器が、ガス圧または弾性部材の弾力によりピストンを移動させ薬液を噴射することを特徴とする、(1)～(4)記載の治疗方法。
- (6) ガスがヘリウム、窒素または空気であり、弾性部材がバネである、(5)記載の治疗方法

法。

- (7) ポリヌクレオチドが、肝実質細胞増殖因子(HGF)遺伝子および／またはプロスタサイクリン合成酵素(PGIS)遺伝子である、(1)～(6)記載の治療方法。
- (8) オリゴヌクレオチドが、配列表の配列番号1または2の配列を含むNF- $\kappa$ Bデコイオリゴヌクレオチドである、(1)～(7)記載の治療方法。
- (9) 皮膚疾患が創傷、皮膚潰瘍または乾癬である、(1)～(8)記載の治療方法。
- (10) 創傷が、術後創傷またはけが・事故に基づく創傷である、(1)～(9)記載の治療方法。
- (11) 皮膚潰瘍が難治性皮膚潰瘍である、(1)～(10)記載の治療方法。
- (12) 難治性皮膚潰瘍が糖尿病性潰瘍、褥瘡(圧迫性潰瘍)、静脈不全に伴う潰瘍または動脈不全に伴う潰瘍である、(1)～(11)記載の治療方法。
- (13) 針無注射器を用い、疾患周囲に肝実質細胞増殖因子(HGF)遺伝子および／またはプロスタサイクリン合成酵素(PGIS)遺伝子を噴射／皮下導入することを特徴とする創傷、皮膚潰瘍の治療方法。
- (14) 針無注射器を用い、疾患周囲に肝実質細胞増殖因子(HGF)遺伝子およびプロスタサイクリン合成酵素(PGIS)遺伝子を噴射／皮下導入することを特徴とする、(13)記載の治疗方法。
- (15) 針無注射器を用い、疾患周囲にNF- $\kappa$ Bデコイオリゴヌクレオチドを噴射／皮下導入することを特徴とする乾癬の治療方法。

#### 【0010】

ここで本発明における針無注射器とは、注射針を用いずに、ガス圧または弾性部材の弾力によりピストンを移動させて薬液を皮膚に噴射し、薬剤成分を皮下、より好ましくは皮下の細胞内に投与する医療機器を意味する。

#### 【0011】

具体的には例えば、シマジェットTM(島津製作所製)、メディ・ジェクター ビジョン(Medi-Jector Vision)TM(Elitemedical社製)、ペンジェット(PenJet)TM(PenJet社製)などが市販されている。

#### 【0012】

従来の針付注射器と異なり、針無注射器のメリットとしては、疼痛や感染の危険性を回避できることが挙げられる。

#### 【0013】

次に本発明におけるポリヌクレオチドとは、具体的には例えば、DNA、オリゴヌクレオチド、RNA、siRNA、アンチセンスを挙げることができる。

#### 【0014】

ここでこれらのポリヌクレオチドは裸のままでもよいし、各種ベクターあるいはプラスミドに構成されていてもよい。

#### 【0015】

本発明におけるポリヌクレオチドは限定されず、公知のものはいずれも対象となり得るが、好適例としては例えば、血管新生因子の遺伝子、プロスタサイクリン合成酵素(PGIS)遺伝子、一酸化窒素合成酵素(NOs)遺伝子、転写因子のデコイオリゴヌクレオチド等を挙げることができる。

#### 【0016】

血管新生因子の遺伝子としてさらに具体的には、例えば肝実質細胞増殖因子(HGF)遺伝子、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)遺伝子、上皮細胞増殖因子(EGF)遺伝子、線維芽細胞増殖因子(FGF)遺伝子等を挙げることができ、中でも肝実質細胞増殖因子(HGF)遺伝子がより好ましい。肝実質細胞増殖因子(HGF)遺伝子の配列は、具体的には例えば特許第2577091号に開示されている。

#### 【0017】

プロスタサイクリン合成酵素(PGIS)遺伝子とは、プロスタグランジンH<sub>2</sub>(PGH<sub>2</sub>)からプロスタグランジンI<sub>2</sub>(PGI<sub>2</sub>)を生成する過程に関わる酵素の遺伝子であり、具体的配列は

例えば、特再表95/030013号に開示されている。

【0018】

転写因子のデコイオリゴヌクレオチドとしてさらに具体的には、例えばNF- $\kappa$ Bデコイオリゴヌクレオチド、E2Fデコイオリゴヌクレオチド、AP-1デコイオリゴヌクレオチド、Etsデコイオリゴヌクレオチド、STAT-1デコイオリゴヌクレオチド、STAT-6デコイオリゴヌクレオチド、GATA-3デコイオリゴヌクレオチド等を挙げることができ、中でもNF- $\kappa$ Bデコイオリゴヌクレオチドがより好ましい。

【0019】

NF- $\kappa$ Bデコイオリゴヌクレオチドとして具体的には、例えばGGGRA(C,T)TYYA(C,T)Cを含む配列(Rはプリン塩基、Yはピリミジン塩基を意味する)を挙げることができ、さらに具体的には、例えば配列表の配列番号1または2の配列を含むオリゴヌクレオチドを挙げることができる。

【0020】

また本発明における皮膚疾患も限定されないが、特に難治性皮膚疾患が好適であり、具体的には例えば、創傷、皮膚潰瘍、乾癬を挙げができる。

【0021】

創傷も限定されないが、さらに具体的には術後創傷、けが・事故に基づく創傷を挙げができる。

【0022】

皮膚潰瘍も限定されないが、より好ましくは難治性皮膚潰瘍であり、さらに好ましくは糖尿病性潰瘍、褥瘡(圧迫性潰瘍)、静脈不全に伴う潰瘍または動脈不全に伴う潰瘍を挙げができる。

【0023】

ここで本発明における最も好ましい実施形態としては、以下の組み合わせを挙げることができる。

- 1) 針無注射器を用い、疾患周囲の複数箇所に、肝実質細胞増殖因子(HGF)遺伝子を噴射／皮下導入することを特徴とする創傷、皮膚潰瘍の治療方法。
- 2) 針無注射器を用い、疾患周囲の複数箇所に、プロスタサイクリン合成酵素(PGIS)遺伝子を噴射／皮下導入することを特徴とする創傷、皮膚潰瘍の治療方法。
- 3) 針無注射器を用い、疾患周囲の複数箇所に、肝実質細胞増殖因子(HGF)遺伝子およびプロスタサイクリン合成酵素(PGIS)遺伝子を噴射／皮下導入することを特徴とする創傷、皮膚潰瘍の治療方法。
- 4) 針無注射器を用い、疾患周囲の複数箇所に、NF- $\kappa$ Bデコイオリゴヌクレオチドを噴射／皮下導入することを特徴とする乾癬の治療方法。

【0024】

本発明におけるポリヌクレオチドの投与量も、疾患の種類・程度・発現部位・面積、患者の年齢、性別、合併症、併用薬等によって異なり限定されないが、通常1回あたり10 $\mu$ g～10mgのポリヌクレオチドを、皮膚疾患周囲の複数箇所に分割して噴射／皮下導入することが好ましい。

【発明の効果】

【0025】

本発明の実施により、従来臨床上有用性の高い治療方法がなかった皮膚疾患、特に難治性皮膚疾患に対する治療方法が提供される利点がある。

【発明を実施するための最良の形態】

【0026】

以下に、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明がこれらに限定されないことは言うまでもない。

【実施例1】

【0027】

導入部位の確認

Green Fluorescence Protein (Venus) プラスミド (Venus/pCS2) ラット皮膚噴射による導入部位の確認。（図1参照）

方法：(1)ラット背部皮膚剃毛後、カネボウepilat除毛クリームで除毛後シマジエットにてGreen Fluorescence Protein (Venus)/pCS2100 $\mu$ g/100 $\mu$ l噴射した。

(2)24時間後にラットをsacrificeし打ち込み部位の皮膚を採取した。

(3)OCTcompoundに組織を入れ液体窒素で急速凍結した後、切片を作製し蛍光顕微鏡で観察した。

結果：Green Fluorescence Protein (venus) の発現は表皮組織のみに認められた。

#### 【0028】

lacZプラスミド (pcLacZ) ラット皮膚噴射による導入部位の確認した。（図2参照）

方法：(1)ラット背部皮膚剃毛、除毛後シマジエットにてpcLacZ200 $\mu$ g/200 $\mu$ l噴射した。

(2)24時間後にラットをsacrificeし打ち込み部位の皮膚を採取した。

(3)OCTcompoundに組織を入れ液体窒素で急速凍結した後、切片を作製し蛍光顕微鏡で観察した。

結果：LacZの発現は表皮組織のみに認められた。

#### 【実施例2】

#### 【0029】

##### 導入効率の評価

Luciferase活性測定（図3参照）

方法：(1)ラット背部皮膚剃毛、除毛後100 $\mu$ g/100 $\mu$ lのルシフェラーゼプラスミド (pGL3-luc) をラット皮膚にシマジエットで噴射した。

比較するために同量のプラスミドをラット皮内に26G注射器で注入した。

(2)24時間後にラットをsacrificeし打ち込み部を中心に約2cm四方の皮膚を採取した。controlとして無処置のラット皮膚も採取した。

(3)Luciferase lysis buffer (Promega) を1ml加えてハサミでできるだけ細かくcutした。

(4)-80°C10分で急速冷凍し、その後室温で解凍した。これを2回繰り返した。

(5)5000rpm10min遠心し、上清を採取した。

(6)ルシフェラーゼ活性を測定した。（Berthold LB9507）

totalのルシフェラーゼ活性を表示した。

結果：シマジエット噴射群で注射群に較べて約100倍のルシフェラーゼ活性を示し高い導入効率を確認した。

#### 【実施例3】

#### 【0030】

##### 創傷治癒効果の検討

ラット創傷治癒障害モデルの作製（図4参照）

(1)6週オスのWisterラットに30mg/kgの水溶性プレドニゾロン (Prednisolone Sodium Succinate, Shionogi&CO., LTD) を2回筋肉注射した（3日前と創作製当日）。Control群にはPBSを筋肉注射した。

(2)ラット背部皮膚剃毛、除毛後、直径1.6cmの円形の皮膚を全層切除した創を作製した。プラスミド導入（図5参照）

(3)創周囲にシマジエットでプラスミド (HGF、PGIS) を5箇所噴射した。いずれも100 $\mu$ g/100 $\mu$ lのプラスミド量、液量とした。

ControlとしてPBSを噴射した。（各群n=6）

#### 【0031】

-----  
筋肉注射      シマジエット(0日)      シマジエット(2日)  
-----

Group1    PBS                    PBS

Group2 Prednisolone PBS  
 Group3 Prednisolone HGF(100 $\mu$ g×5)  
 Group4 Prednisolone PGIS(100 $\mu$ g×5) PGIS(100 $\mu$ g×5)  
 Group5 Prednisolone HGF(100 $\mu$ g×5)  
 +PGIS(100 $\mu$ g×5)

---

## 【0032】

創面積の計測（図6参照）

(4)創作製0, 2, 4, 6, 9, 12, 16日目に創をトレーシングペーパーでトレスした後、スキャナで取り込みNIHimage1.61で面積を計算した。0日目を100とし以後割合を計算した。  
 結果：4、6日目にてHGF、PGIS噴射群にて創傷治癒促進効果を認めた。同時噴射群（Group5）では効果の増強を認めた。

## 【0033】

血流測定（図7および下表参照）

(5)創作製4日目にラット背部創周囲の血流の状態をLaser Doppler Imager (Moor) で測定した。

結果：HGF、PGISとも創周囲血流の増強効果を認めた。

## 【0034】

(日)	0	2	4	6	9	12
PBS+PBS	100	102.04		72.54	41.68	16.72
PZ+PBS	100	110.5	99.2	96.85	46.5	23
PZ+HGF	100	91.3	88.1	74	38.66	17.5
PZ+PGIS×2	100	104.8	86.45	72.6	31.95	13.45
PZ+HGF+PGIS	100	96.4	79.725	64.1	46.1	20.1

## 【実施例4】

## 【0035】

HGF蛋白定量（図8参照）

(1)ラット背部皮膚剃毛、除毛後HGFプラスミドをシマジエットで噴射24時間後にラットをsacrificeし組織（約40mg）を採取した。

(2)800 $\mu$ lのPBSでwash後、10倍量のextraction bufferを加えてhomogenizeした。（extraction buffer：20mM Tris-HCL buffer (pH7.5) ; 2M NaCl ; 0.1% Tween80 ; 1mM EDTA ; 1mM PMSF）

(3)15000rpm4℃30分遠心した。

(4)上清を採取しELISA (Biosource) で測定した。

結果：HGF蛋白の上昇を認めた。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0036】

【図1】Green Fluorescence Protein (venus)の発現は表皮組織のみに認められたことを示す図である。

【図2】LacZの発現は表皮組織のみに認められたことを示す図である。

【図3】シマジエット噴射群で注射群に較べて約100倍のルシフェラーゼ活性を示し、高い導入効率が得られたことを示した図である。

【図4】ラット創傷治癒障害モデルの作製過程を示した図aである。

【図5】ラット創傷治癒障害モデルの作製過程を示した図bである。

【図6】4、6日目にてHGF、PGIS噴射群にて創傷治癒促進効果を認めた。同時噴射群（Group5）では効果の増強を認めたことを示す図である。

【図7】HGF、PGISとも創周囲血流の増強効果を認めたことを示す図である。

特願2003-307713

ページ： 6/E

【図8】HGF蛋白の上昇を認めたことを示す図である。

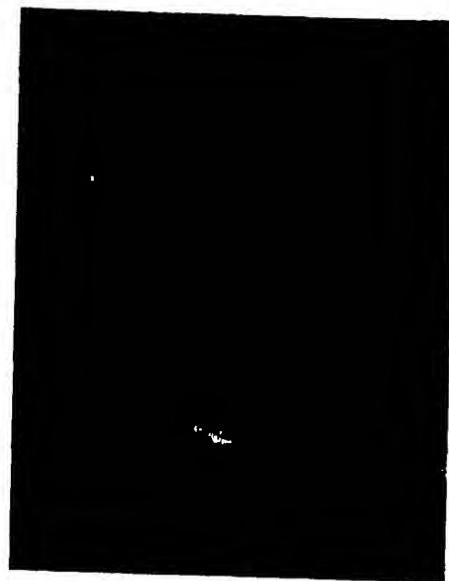
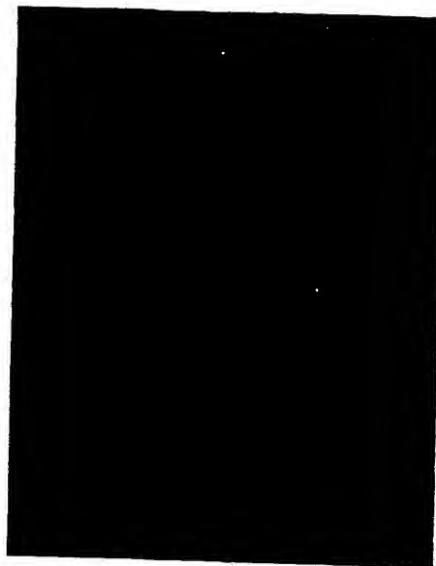
出証特2004-3099145

## 【配列表】

## SEQUENCE LISTING

<110> AnGes MG, Inc.  
<160> NUMBER OF SEQ ID NOS: 2  
<200> SEQUENCE CHARACTERISTICS:  
<210> SEQ ID NO 1  
<211> LENGTH: 20  
<212> TYPE: DNA  
<213> ORGANISM: Artificial Sequence  
<220> FEATURE:  
<223> OTHER INFORMATION: Description of Artificial Sequence Synthetic  
DNA  
<400> SEQUENCE: 1  
ccttgaaggg atttccctcc  
20  
<200> SEQUENCE CHARACTERISTICS:  
<210> SEQ ID NO 2  
<211> LENGTH: 20  
<212> TYPE: DNA  
<213> ORGANISM: Artificial Sequence  
<220> FEATURE:  
<223> OTHER INFORMATION: Description of Artificial Sequence Synthetic  
DNA  
<400> SEQUENCE: 2  
ttgccgtacc tgacttagcc  
20

【書類名】図面  
【図1】



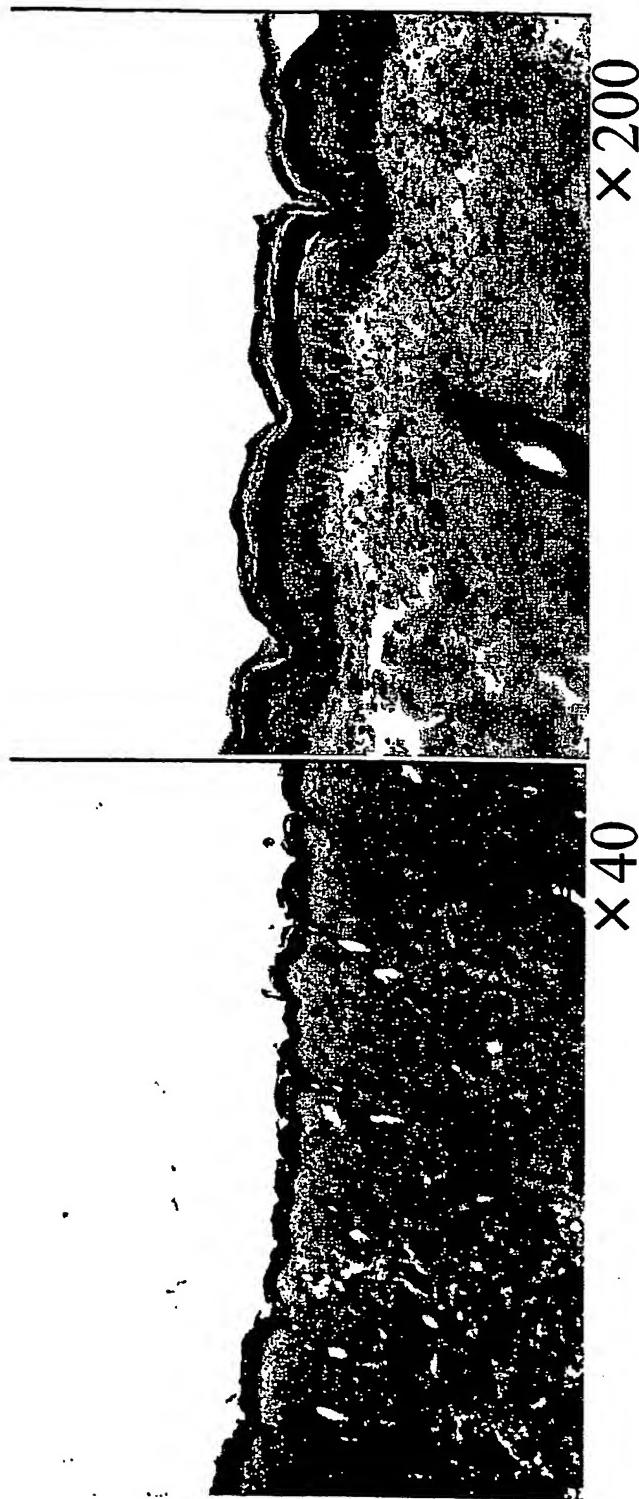
control

Venus

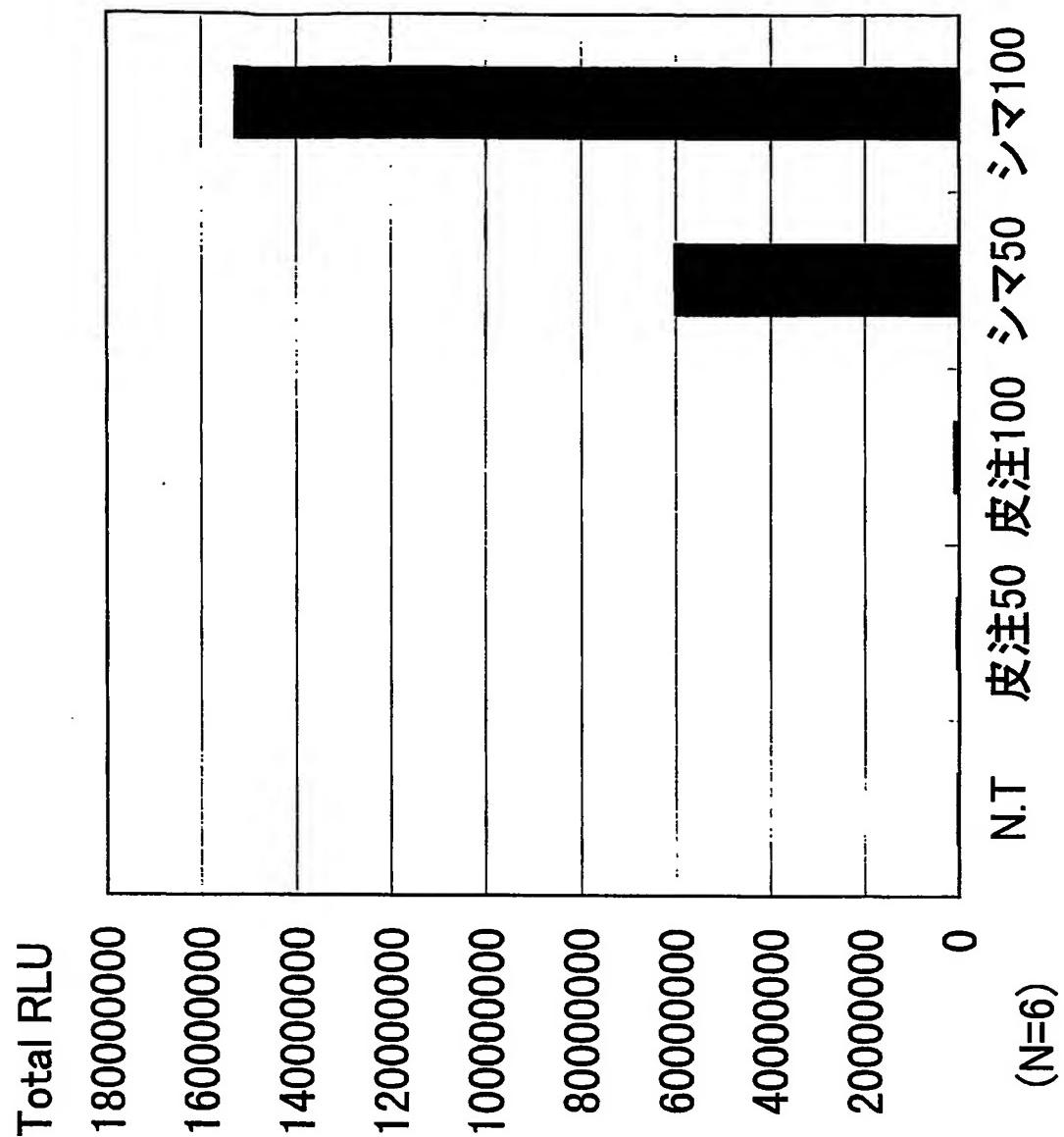


シマジエット

【図2】



【図3】



【図 4】

# 創傷治癒動物モデル

## ステロイド投与ラットモデル(Wister rat 7週♂)

水溶性プレドニゾロン30mg/kg im  
3日後に水溶性プレドニゾロン30mg/kg im

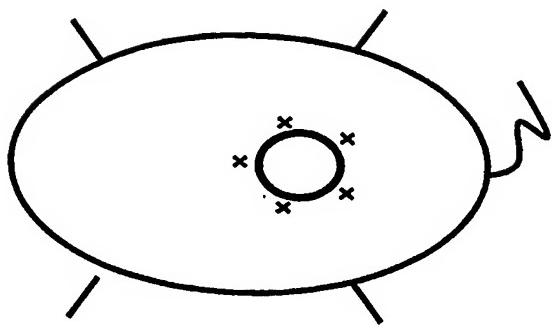
2回目プレドニゾロン投与時に

直徑1.6cm(面積約 $2\text{cm}^2$ )の皮膚全層欠損を作製

創抗張力

→ 上皮化 の障害 → 血管新生 → 創傷治癒遅延  
創収縮

【図 5】



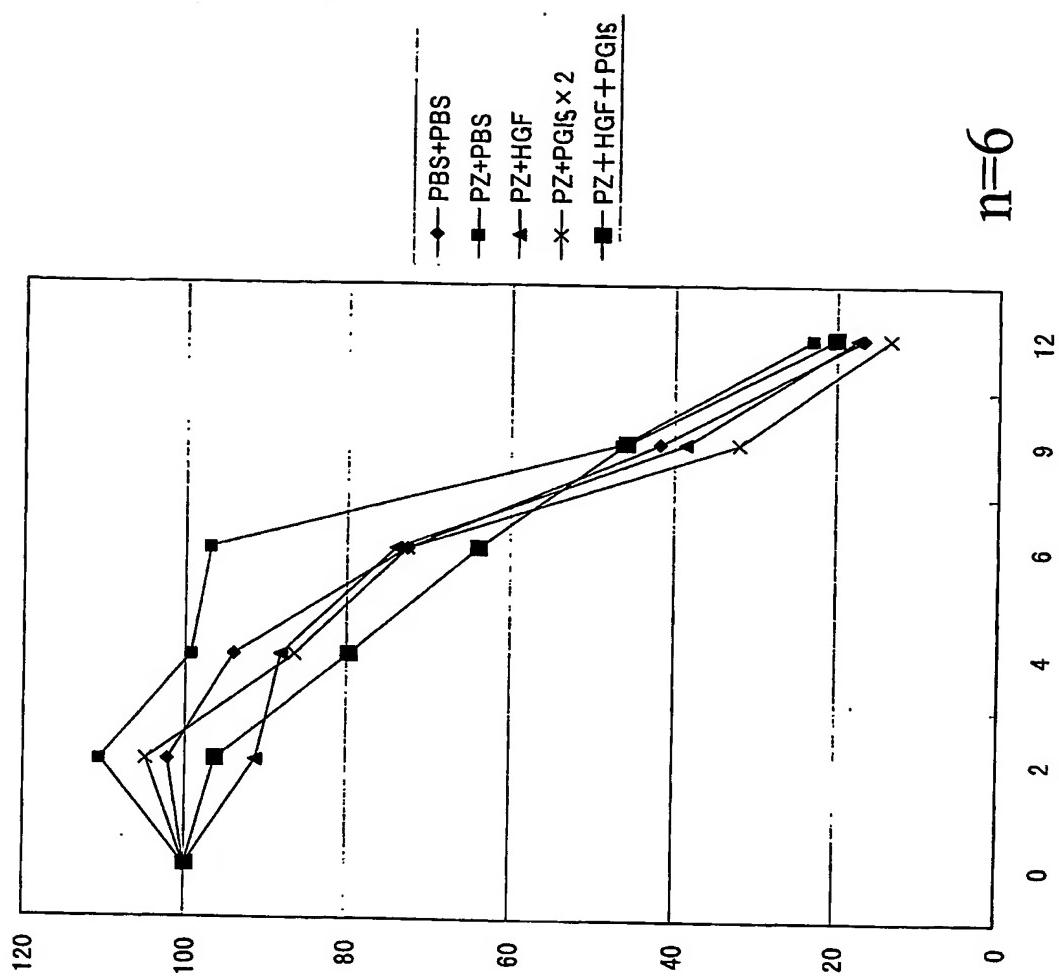
- (1) PGIS 100 μg/100 μlを5箇所(計500 μg)
- (2) HGF 100 μg/100 μlを5箇所(計500 μg)
- (3) (1)+(2)

を創周圍にシマジエットで噴射

- ① PBS im
- ② PZ im
- ③ PZ im+PGISシマジエット
- ④ PZ im+HGFシマジエット
- ⑤ PZ im+ PGIS、HGFシマジエット  
の各群 N=2ずつ作製

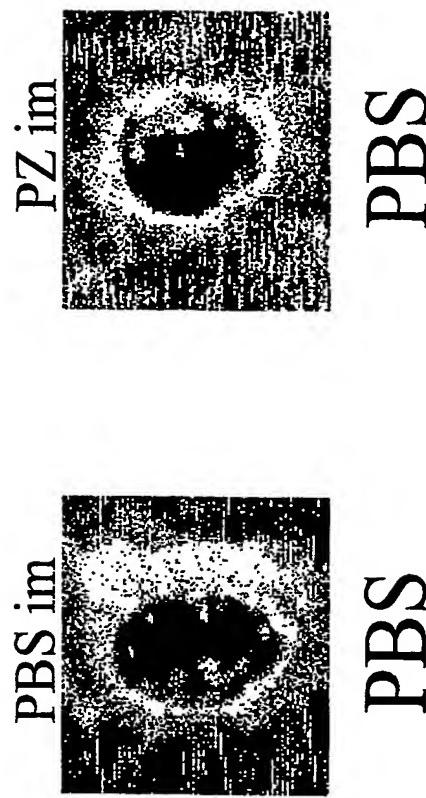
創面積(Day 0,2,4,6,9,12)  
LDI(Day 4)  
コレゲン量(Day 16)を用いて評価

【図6】

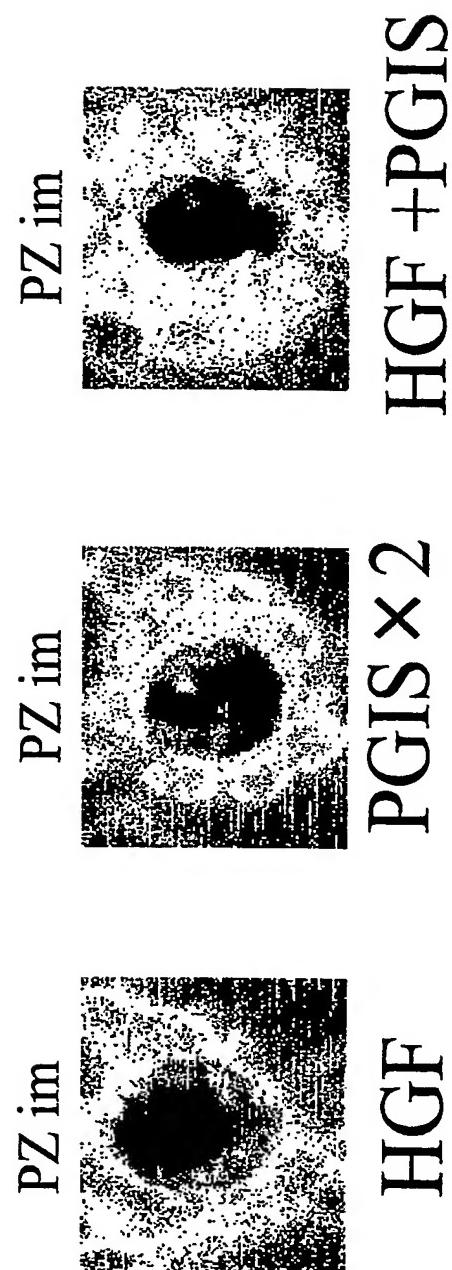
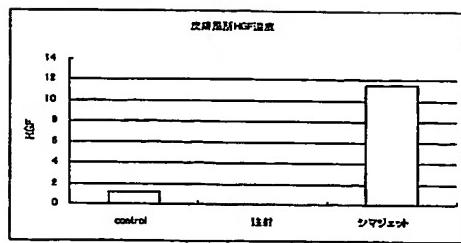


【図7】

LDI(Day 4)



【図8】



【書類名】要約書

【要約】

【課題】皮膚疾患、特に難治性皮膚疾患に対し、臨床上有用性の高い治療方法を提供する。

【解決手段】ガス圧または弾性部材の弾力によりピストンを移動させ薬液を噴射する針無注射器を用い、DNA、オリゴヌクレオチド、RNA、siRNA、アンチセンス等のポリヌクレオチドを、1回あたり $10\mu g\sim 10mg$ 、創傷、皮膚潰瘍、乾癬等の皮膚疾患周囲に噴射／皮下導入する。

【選択図】なし

## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-307713
受付番号	50301440156
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年 9月 1日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

【提出日】 平成15年 8月29日

特願 2003-307713

## 出願人履歴情報

識別番号 [500409323]

1. 変更年月日 2001年12月 6日  
[変更理由] 名称変更  
住所変更  
住 所 大阪府豊中市新千里東町1丁目四番二号  
氏 名 アンジェス エムジー株式会社
2. 変更年月日 2004年 4月 22日  
[変更理由] 名称変更  
住 所 大阪府豊中市新千里東町1丁目四番二号  
氏 名 アンジェスMG株式会社
3. 変更年月日 2004年 9月 16日  
[変更理由] 住所変更  
住 所 大阪府茨木市彩都あさぎ七丁目7番15号  
氏 名 アンジェスMG株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**